Copy for the Elected Offic (EO/US)

- Copy for the Elected Offic (EO/US)

- Copy for the Elected Offic (EO/US)

- PA FENT COOPERATION TREAT Y

5636

From the INTERNATION

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING **OF A CHANGE**

TAKAGI, Chiyoshi

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422) Date of mailing (day/month/year) 22 April 1998 (22.04.98)	Tokyo 102 JAPON			
Applicant's or agent's file reference FOP-283	IMPORTANT NOTIFICATION			
International application No. PCT/JP96/03333	International filing date (day/month/year) 14 November 1996 (14:11:96)			
The following indications appeared on record concerning: The applicant the inventor	the agent the common representative State of Nationality State of Residence			
Name and Address HOECHST PHARMACEUTICALS & CHEMICALS 17-51, Akasaka 2-chome Minato-ku Tokyo 107 Japan				
The International Bureau hereby notifies the applicant that t The person the name the add				
Name and Address HOECHST MARION ROUSSEL LTD. 17-51, Akasaka 2-chome Minato-ku Tokyo 107-8465 Japan	State of Nationality JP Telephone No. Facsimile No. Teleprinter No.			
3. Further observations, if necessary:				
4. A copy of this notification has been sent to: X the receiving Office the International Searching Authority the International Preliminary Examining Authority	the designated Offices concerned X the elected Offices concerned other:			
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer K. Takeda			
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38			

PAIENT COOPERATION TREATY

	From th	e INTERNATION	NAL BU	REAU
PCT	To:			
NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE (PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422) Date of mailing (day/month/year) 22 April 1998 (22.04.98)	Kojin 10, K Chiyo	AGI, Chiyoshi nachi Koyo Build ojimachi 1-chon oda-ku o 102 N		
Applicant's or agent's file reference		IMPORTANT	NOTIE	ICATION
FOP-283		IMPORTANT		ICATION
International application No.	1	nal filing date (day/r		
PCT/JP96/03333	14 1	ovember 1996 (14.11.5	o)
The following indications appeared on record concerning: X the applicant X the inventor	the agen			n representative
Name and Address		State of Nationalit	T y	State of Residence JP
SHIMURA, Takesada Nippon Hoechst Marion Roussel Ltd. Preclinical Development Laboratories 3-2, Minamidai 1-chome		Telephone No.	J	
Kawagoe-shi Saitama 350-11	•	Facsimile No.	-	
Japan		Teleprinter No.		·
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that t	he following	change has been re	corded c	oncerning:
the person the name X the add	dress	the nationality	L	the residence
Name and Address		State of Nationalis	ty	State of Residence JP
SHIMURA, Takesada Hoechst Marion Roussel Ltd. Preclinical Development Laboratories		Telephone No.		01
3-2, Minamidai 1-chome Kawagoe-shi Saitama 350-1165		Facsimile No.		
Japan		Teleprinter No.	_	
3. Further observations, if necessary:				
4. A copy of this notification has been sent to:				
X the receiving Office	[the designated	Offices o	oncerned
the International Searching Authority	[X the elected Off	ices conc	erned
the International Preliminary Examining Authority	[other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized	officer K. Tak	eda	
Faccimile No : (41-22) 740 14 35	Telephone	No.: (41-22) 338.83.	.38	

PATENT COOPERATION TREAT Y

PCT NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE (PCT Rule 92bis.1 and	TAKAGI, Chiyoshi Kojimachi Koyo Building 10, Kojimachi 1-chome Chiyoda-ku Tokyo 102 JAPON
OF A CHANGE	Kojimachi Koyo Building 10, Kojimachi 1-chome Chiyoda-ku Tokyo 102
Administrative Instructions, Section 422) Date of mailing (day/month/year) 22 April 1998 (22.04.98)	
Applicant's or agent's file reference	INAPORTANT NOTIFICATION
FOP-283	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP96/03333	International filing date (day/month/year) 14 November 1996 (14.11.96)
The following indications appeared on record concerning: The applicant The inventor The inventor The inventor	the agent the common representative
Name and Address TORIYAMA, Satsuki Nippon Hoechst Marion Roussel Ltd. Preclinical Development Laboratories 3-2, Minamidai 1-chome Kawagoe-shi	State of Nationality JP Telephone No.
Saitama 350-11 Japan	Facsimile No. Teleprinter No.
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the the person the name X the addre	
Name and Address	State of Nationality State of Residence
TORIYAMA, Satsuki Hoechst Marion Roussel Ltd. Preclinical Development Laboratories	JP JP Telephone No.
3-2, Minamidai 1-chome Kawagoe-shi Saitama 350-1165 Japan	Facsimile No.
	Teleprinter No.
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to:	
X the receiving Office	the designated Offices concerned
the International Searching Authority	X the elected Offices concerned
the International Preliminary Examining Authority	other:
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	K. Takeda

FATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

	From the INTERNATIONAL BUREAU
PCT	To:
101	
NOTIFICATION OF ELECTION	United States Patent and Trademark
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	Office
(PCT Rule 61.2)	(Box PCT)
•	Crystal Plaza 2
	Washington, DC 20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
	ETATS-ONIS D'AMENIQUE
Date of mailing:	in its capacity as elected Office
29 May 1997 (29.05.97)	mits capacity as circled office
International application No.:	Applicant's or agent's file reference:
PCT/JP96/03333	FOP-283
International filing date:	Priority date:
14 November 1996 (14.11.96)	17 November 1995 (17.11.95)
Applicant:	
SHIMURA, Takesada et al	
,	
1. The designated Office is hereby notified of its election made	•:
X in the demand filed with the International preliminary	Examining Authority on:
14 November	1996 (14 11 96)
1777010111201	
	ational Bureau and
in a notice effecting later election filed with the Intern	ational Bureau on:
	·
2. The election X was	
_ was not	
made before the expiration of 19 months from the priority d Rule 32.2(b).	ate or, where Rule 32 applies, within the time limit under
nule 32.2(b).	
·	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Authorized officer:

J. Zahra

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

PATENT COOPERATION TREATY
69/069253

PCT

NOTIFICATION CONCERNING DOCUMENT TRANSMITTED

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

United States Patent and Trademark Office (Box PCT) Crystal Plaza 2 Washington, DC 20231 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 February 1999 (16.02.99)

in its capacity as elected Office

International application No. PCT/JP96/03333

International filing date (day/month/year) 14 November 1996 (14.11.96)

Applicant

HOECHST MARION ROUSSEL LTD. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland **Authorized officer**

Sean Taylor

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Form PCT/IB/310 (July 1992)

002479834



PCT

TRANSLATION

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference FOP-283	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP 96/03333	International filing date (day/mon 14.11.96	th /year) Priority date (day/month/year) 17.11.95	
International Patent Classification (IPC) of A61K38/18, A61K47/32,	r national classification and IPC A61F2/28, A61B17/56	5,A61M37/00	
Applicant HOECHST PHARMACEUTIC	ALS & CHEMICALS K	к.	
This international preliminary ex and is transmitted to the applicar	amination report has been prepared according to Article 36.	by this International Preliminary Examining Authority	
2. This REPORT consists of a total	of 5 sheets, including	this cover sheet.	
△ been amended and are the	panied by ANNEXES, i.e., sheets basis for this report and/or sheets 7 of the Administrative Instruction	of the description, claims and/or drawings which have containing rectifications made before this Authority (see s under the PCT).	
These annexes consist of a total	of 1 sheets.		
3. This report contains indications	relating to the following items:		
I X Basis of the report			
II Priority			
III X Non-establishment	of opinion with regard to novelty,	inventive step and industrial applicability	
IV Lack of unity of the			
V X Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement			
VI X Certain documents	cited		
VII Certain defects in	the international application		
VIII Certain observations on the international application			
D 0 1 1 1 2 01 1 1 1 1 1	Note o	f completion of this report	
Date of submission of the demand 14.11.96		07.97	
14.11.90			
Name and mailing address of the IPEA/	JP Autho	rized officer	
Facsimile No.	 Telepl	none No.	

International application No.
PCT/JP96/03333

III. Non-establishment of pini n with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
the entire international application,
claims Nos7
because:
the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
The subject-matter of claim 7 relates to a method of treatment
of the human body or animal body by therapy, which does not
require an international preliminary examination by this
International Preliminary Examining Authority in accordance with
PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).
the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nosare so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
no international search report has been established for said claims Nos7



International application No.
PCT/JP 96/03333

Reasoned statement under Article 35 citations and explanations supportin	5(2) with regard to novelty, g such statement	inventive step or industrial applic	cability;
Statement			
Novelty (N)	Claims	1-6	YES
,	Claims		NO
Lucrative stop (IS)	Claims	5	YES
Inventive step (IS)	Claims	1-4,6	NO
The state of the s	Claims	1-6	YES
Industrial applicability (IA)	Ciainis		NO

2. Citations and explanations

Document 1 [WO, 94/1483, A (COLLAGEN CORPORATION), January 20, 1994 (20.01.94) & JP, 8-502082, A &US, 5292802, A & EP, 628239, A]

Claims

Document 2 [JP, 61-277612, A (Kiyoshi Morikawa), December 8, 1986 (08.12.86) (Family: none)]

Document 3 [JP, 6-508777, A (Genetics Institute, Inc.), October 6, 1994 (06.10.94) & WO, 93/50, A & EP, 591392, A]

Document 4 [JP, 62-135431, A (Koken K.K.), June 18, 1987 (18.06.87) (Family: none)]

Document 5 [JP, 1-265968, A (COLLAGEN CORPORATION), October 24, 1989 (24.10.89) & US, 4863732, A & EP, 321277, A & DE, 3869577, A]

Explanations:

Concerning claims 1 and 6:

Document 1 (abstract and claims), cited in the ISR, discloses materials for medical use containing protein such as growth factors carried by hydrophilic macromolecules. The same document (line 4, page 15) discloses that it is possible to use a bone inducer as protein, and (lines 13 - 14, page 10) that it is also



International application No.
PCT/JP 96/03333

possible to use macromolecules containing polyoxyethyene polyoxyproplylene copolymers as hydrophilic macromolecules. The said macromolecules cannot be differentiated clearly from the "polyoxyethyene polyoxyproplylene glycol" of claim 1 or 6. Comparing the materials described in claims 1 and 6, and the preparation disclosed in document 1, it appears that the former is specified to be used as cartilage/bone inducing materials for reparation, whereas the field of application of the latter is not specified.

However, as disclosed in document 3, document 4, or document 5, cited in the ISR, it is well known that bone inducing materials carried by hydrophilic macromolecules, as medical materials for reparation, are used for the treatment of fracture and bone-defectiveness. Therefore, it would be easy for a person skilled in the art to apply the medical materials disclosed in document 1 to such field of application. Consequently, claims 1 and 6 do not appear to involve an inventive step.

Concerning claims 2 and 3:

Document 2, cited in the ISR, discloses that Pluronic F (polyoxyethyene polyoxyproplylene copolymer) is favorable as a hydrophilic macromolecular material for carrying protein when protein such as hormones are administrated to an organism. Therefore, it would be easy for a person skilled in the art to use Pluronic F as a polyoxyethyene polyoxyproplylene copolymer disclosed in document 1. Consequently, claims 2 and 3 do not appear to involve an inventive step.

Concerning claim 4:

Document 3, cited in the ISR, discloses that BMP-2 can be used as a bone inducer. Therefore, it would be easy for a person skilled in the art to use BMP-2 as a bone inducer of materials for medical use disclosed in document 1. Consequently, claims 4 does not appear to involve an inventive step.

Publication date

International application No.

PCT/JP96/03333

Priority date (valid claim)

VI. Certain documents cited

Certain published documents (Rule 70.10)
 Application No. Published

Patent No. (day/month/year) (day/month/year) (day/month/year)

PCT/US96/00105 18 July, 1996 11 Jan. 1996 9 Jan. 1995

WO, 96/21427, A (18.07.96) (11.01.96) (09.01.95)

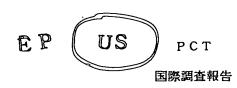
Filing date

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure (day/month/year)

Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)





(法8条、法施行規則第40、41条) [PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 FOP-283	今後の手続きに	こついては、		告の送付通知様式(PCT/ISA/220) を参照すること。
国際出願番号 PCT/JP96/03333	国際出願日 (日.月.年)	14.11	. 9 6	優先日 (日.月.年) 17.11.95
出願人(氏名又は名称)	スト 薬品	工業を	朱式会	花上
国際調査機関が作成したこの国際調査 この写しは国際事務局にも送付される		見則第41条((PCT18	条)の規定に従い出願人に送付する。
この国際調査報告は、全部で4_	_ ページである	5.		
□ この調査報告に引用された先行技	ξ術文献の写しも 	。添付されて 	いる。	
1. X 請求の範囲の一部の調査が	ヾできない(第]	[欄参照)。		
2. 発明の単一性が欠如してい	いる(第 Ⅱ 欄参用	a) 。		
~3. □ この国際出願は、ヌクレス 査を行った。	チド及び/又に	はアミノ酸配	例リストを記	含んでおり、次の配列リストに基づき国際調
□ この国際出願と共に提出	されたもの			
□ 出願人がこの国際出願と	: は別に提出した	こもの		
□ しかし、出願時の□	1際出願の開示の	D範囲を越え	る事項を含ま	まない旨を記載した書面が添付されていない
□ この国際調査機関が書	終えたもの			
4. 発明の名称は 🛛 出願人が勘	是出したものをす	系認する。		
□次に示する	こうに国際調査機	機関が作成し	た。	
5. 要約は 🛛 出願人があ	是出したものをす	承認する。		
査機関が化		人は、この国		(PCT規則38.2(b)) の規定により国際調の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機
6. 要約書とともに公表される図は、 第 <u>1</u> 図とする。□ 出願人がえ	示したとおりで オ	うる 。		_ なし
図 出願人は図	図を示さなかった	z.		
本図は発明	用の特徴を一層。	よく表してい	る。	

第 1 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)
法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。
1. X 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 つまり、
請求の範囲 7 は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、 $PCT第17条(2)(a)(i)$ 及び $PCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。$
2. 計求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. □ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に 従って記載されていない。
第 Ⅱ 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第 1 ページの 2 の続き)
次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
-
1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. □ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追 加調査手数料の納付を求めなかった。
3. □ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. U 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
□ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



- A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))
- Int. C1° A61K38/18, A61K47/32, A61F2/28, A61B17/56, A61M37/00
- B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1 A61K38/18, A61K47/32, A61F2/28, A61B17/56, A61M37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE, WPI/L on DERWENT

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P	WO, 96/21427, A (ATRIX LABORATORIES, INC.) 18.7月.1996 (18.07.96)	1, 6
	& AU, 9646525, A	
Y	WO, 94/1483, A (COLLAGEN CORPORATION), 第10 頁, 第13~14行, 第15頁, 第4行	1-4, 6
	20.1月.1994(20.01.94) & JP,8-502082,A & US,5292802,A & EP,648239,A	
Y	JP, 61-277612, A (森川 清志) 8. 12月. 1986 (08. 12.	1 — 4, 6
	86), ファミリー無し	

X C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

- * 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「〇」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理 論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 20.01.97	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP)	特許庁審査官(権限のある職員) 4 C 9 0 5 1 田村 聖子
郵便番号 1 0 0 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際出願番号 PCI/JP96/03333 :

C (続き).	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 6-508777, A (ジェネティックス・インスティテュート・インコーポレイテッド) 6. 10月. 1994 (06. 10. 94) & WO, 93/50, A & EP, 591392, A	1 - 4, 6
Y	JP, 62-135431, A (株式会社高研) 18. 6月. 1987 (18. 06. 87), ファミリー無し	1 - 4, 6
Y	JP, 1-265968, A (コラーゲン コーポレーション) 24. 10月. 1989 (24. 10. 89) & US, 4863732, A & EP, 321277, A & DE, 3869577, A	1-4, 6
	•	
	•	
	- -	
·		

 $P \ C \ T$

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条) [PCT36条及びPCT規則70]

REC'D	21 JUL	1997
WIPO	PCT	

出願人又は代理人 の書類記号 FOP-283	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。				
国際出願番号 PCT/JP96/03333					
国際特許分類 (IPC) Int.Cl A 6 1 K 3 8 / 1 8, A 6	IK47/32, A61F2/28, A6	1 B 1 7 / 5 6, A 6 1 M 3 7 / 0 0			
出願人(氏名又は名称)	業株式会社				
1. 国際予備審査機関が作成したこの目	国際予備審査報告を法施行規則第57条(P(CT36条)の規定に従い送付する。			
2. この国際予備審査報告は、この表紙	低を含めて全部で5 ページ	ジからなる。			
	区 この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書 、請求の範囲及び/又は図面 も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で 1 ページである。				
3. この国際予備審査報告は、次の内容	学を含む。				
I X 国際予備審査報告の基礎	<u>}</u>				
Ⅱ 優先権					
Ⅲ X 新規性、進歩性又は産業	上の利用可能性についての国際予備審査報	告の不作成			
Ⅳ 発明の単一性の欠如					
	する新規性、進歩性又は産業上の利用可能	生についての見解、それを裏付けるため			
の文献及び説明 VI X ある種の引用文献					
VII 国際出願の不備	VII 国際出願の不備				
VII 国際出願に対する意見					

国際予備審査の請求書を受理した日 14.11.96	国際予備審査報告を作成した日 03.07.97
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP)	特許庁審査官(権限のある職員) 4 C 9 0 5 1
郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	田村・聖子・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
	電話番号 03-3581-1101 内線 3453

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1994年1月)

ı.	[國際予備審查報	製告の	基礎			
1.	1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とする)						
		出願時の国際	祭出願	書類			
	X	明細書 明細書 明細書	第 第 第 第 = -	1 - 5 . 7 - 1 8	ページ、 ページ、 ページ、 ページ、 	出願時のもの 国際予備審査の請求書と 28.03.97	-共に提出されたもの 付の書簡と共に提出されたもの 付の書簡と共に提出されたもの
	X	請求の範囲 請求の範囲 請求の範囲 請求の範囲 請求の範囲	第 ⁻ 第 ₋	1 - 7		出願時に提出されたもの PCT19条の規定に基 国際予備審査の請求書と	らづき補正されたもの
- AMerican	X	図面 図面 図面	第 第 第 第 —	1 - 4	ページ/ 図、 ページ/図、 ページ/図、 ページ/図、	国際予備審査の請求書と	
3.4.		甫正により、 明細書 請求の範囲 図面	下記第 第 第 審の 一 査補	正がされなかったもの	ページ 項 ページ/図 たように、補正;	が出願時における開示の ((PCT規則70,2(c))	適用を越えてされたものと認めら

国際予備審査報告

国際出願番号 PCT/JP96/03333

ш.	新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成	
	に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、以下の理由により 査しない。	,
	国際出願全体	
[3	請求の範囲 77	
_		
理日	1:	
X	この国際出願又は請求の範囲 7 は、国際予備審査をすることを要しない 次の事項を内容としている(具体的に記載すること)。	`
) 2	求の範囲 7 は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT第34条(4)(a)(i びPCT規則 6 7.1(iV)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に ものである。	
ı		
	明細書、請求の範囲者しくは図面(次に示す部分)又は請求の範囲 記載が、不明確であるため、見解を示すことができない(具体的に記載すること)。	の
		!
	全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分	な
╎╵	裏付けを欠くため、見解を示すことができない。	-
X	請求の範囲 7 について、国際調査報告が作成されていない。	

対規性、進歩性又は産業上の利用可能 文献及び説明	性についての法第12条	(РСТЗ5条(2))	定める見解、それを裏付ける
1. 見解			
新規性(N)	請求の範囲 _ 請求の範囲 _	1 - 6	
進歩性(IS)	請求の範囲 _ 請求の範囲 _	5 1 - 4, 6	
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲 _ 請求の範囲 _	1 - 6	
2. 文献及び説明			
文献 1 WO, 94/1483, A (CO) . 94) & JP, 8-502082,	LLAGEN_C-O-R-P-(A & US, 5292	O.RATION) 2 0. 8 0 2) A & EP,	1月. 1994 (20. 01 628239, A
文献 2 JP, 61-277612, A (森川 清志)8.12月.	1986 (08. 1	2. 86),ファミリー無し
文献3 JP, 6-5087.77, A (ジ 6.10月.1994 (06.10.94)	ェネティックス・インス:) & WO, 93/5(ディテュート・インコ- 0, A & EP, 5	ーポレイテッド) 9 1 3 9 2, A
文献 4 JP,62-135431,A(株式会社高研)18.6月	月. 1987 (18.	0 6. 87),ファミリー無し
文献 5 JP, 1-265968, A (コ & U-S, 4863732, JA & E	ラーゲン コーポレーショ P, 321277, A {	ョン)24.10月. & DE,38695	1 9 8 9 (2 4. 1 0. 8 9) 7 7, A
説明 / 請求の範囲1及び6について			
国際調査報告で引用した文献1のAbs させた医療用材料が記載されている。そし	て、同文献の第15頁第	4 行目には、そのタン/	パク質として骨誘導因子を適用
できること、また、同文献の第10頁第1 ピレン共重合体を構成要素とする高分子を 又は6に記載されている「ポリオキシエチ	適用できることが記載され	れている。この高分子(は、この出願の請求の範囲の:
て、これらの請求項に記載されている材料 修復用に適用することが記載されているの	と文献1に記載の製剤とそ に対して、後者では、その	を比較すると、前者で(の用途が特定されている。	は、当該製剤を軟骨・骨誘導的ない点で相違する。
しかしながら、国際調査報告で引用した 分子料を骨誘導性の修復用医療材料とし、 れている医療用材料をそれらの用途に適用	骨折・骨欠損の治療に適用	用することは公知のこ。	とであるから、文献1に記載さ
請求の範囲2及び3について 国際調査報告で引用した文献2には、プ	ルロニックF(ポリオキ:	シエチレンーポリオキ	シプロピレン共重合体)が、オ
ルモン等のタンパク質を生体に投与する際	の、タンパク質担持用の細	観水性高分子材料として	て好適なものであることが記す

請求の範囲4について

国際調査報告で引用した文献 3 には、骨誘導因子として BMP-2 が適用されることが記載されているから、文献 1 に記載の医療用材料に適用される骨誘導因子として BMP-2 を適用することは当業者に容易であり、進歩性を有さない。

されているので、文献1に記載のポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン共重合体としてプルロニックFを適用する

ことは当業者に容易であり、進歩性を有さない。

VI. ある種の引用文献 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)
 公知日
 出願日
 優先日(有効な優先権の主張)

 (日. 月. 年)
 (日. 月. 年)
 (日. 月. 年)
 出願番号 特許番号 PCT/US 9 6 / 0 0 1 0 5 WO, 9 6 / 2 1 4 2 7 , A (18.07.96) (11.01.96) 9.1月. 1995 (09, 01, 95) 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9) 書面による開示以外の開示の種類 書面による開示以外の開示の日付 書面による開示以外の開示に言及している (日. 月. 年)____ 書面の日付(日.月.年)

明者らが提案した遺伝子組み換え技術により製造される新規なタンパク質MP52 (特願平7-93664号)が特に好適である。この新規なタンパク質は、MP52由来の配列表配列番号1記載のアミノ酸配列をコードするDNA配列のN末端にメチオニンをコードするコドンを付加したDNAを含有するプラスミドを構築し、そのプラスミドを大腸菌に形質転換し、その大腸菌を培養することによって得られるインクルージョンボディを可溶化し、精製することによって得られる単量体のタンパク質を二量体に再生し、これを精製することによって得られる。

5

10

15

20

25

BMP-2およびMP52を有効成分とする15~30%ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類の水性溶液をマウス大腿部筋肉内に注射し、投与後投与部位にMP52を保持させ、そこで異所性軟骨・骨形成能があることを観察した。

このように、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類 と骨誘導因子との組み合わせからなる軟骨・骨誘導性修復用注入材料は 今まで報告されておらず、軟骨・骨修復、特に骨折治療剤として有効で ある。

本発明はさらに、骨誘導因子とポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類を含む軟骨・骨修復剤に関する。

さらに本発明は、骨誘導因子とポリオキシエチレンポリオキシブロピレングリコール類を含む軟骨・骨修復剤をヒトまたは動物の骨折または骨欠損部位に適用することからなる軟骨・骨修復治療方法に関する。 図面の簡単な説明

図1は、アデカ®プルロニックの分類図である。横軸はポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類の総分子中のエチレンオキサイドの含量を重量%で表し、縦軸はポリオキシエチレンポリオキシブロピレングリコール類の構成成分のポリプロピレングリコールの分子量を表す。

履歴事項全部証明

東京都港区赤坂二丁目17番51号 ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社

会社番号 023151

商号	日本ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社 '			
	ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社			
	平成10年 1月 5日登記			
本 店	東京都港区赤坂二丁目17番51号			
公告をする方法	官報に掲載してこれをなす。			
	日本経済新聞に掲載してこれをおこなう。 平成 9年11月18日変更			
	平成 9年11月19日登記			
会社成立の年月日	昭和51年11月18日			
目 的 	1. 医薬品、動物用医薬品、医薬部外品および化粧品の開発、製造、製剤、包装、輸出入、および販売ならびにこれらにかかわる試験・研究サービス。 2. 健康食品および健康飲料の売買および輸出入。 3. 医療機器、健康機器および衛生用品の売買および輸出入。 4. 上記各業務に関連ないし付随する一切の業務。			
	1. 医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、化粧品、診断用医薬品、毒物、 劇物、化学工業薬品、飼料添加物、動物飼料、農薬、医薬品原材料の研究 開発、製造、製剤、包装、輸出入および販売ならびにこれにかかわる試験 ・研究サービス 2. 医療用具、健康機器、衛生用品、医療ならびに理化学用器具・機械および 計量器、衛生材料、包装用品、薬剤製造加工用機械の輸出入および売買 3. 食品、食品添加物、医療用流動食品、医療用食品原料、栄養補助食品、清 涼飲料水の売買および輸出入 4. 自動車用、レジャー用等の各種プラスチック製品用の硬化剤の輸出入およ び売買 5. 情報処理サービスおよび情報提供サービス 6. 会計・経理処理の請負 7. 不動産、事務用機器、通信機器の売買・賃貸および管理 8. 上記各業務に関連ないし付随する一切の業務 平成 9年11月18日変更 平成 9年11月19日登記			
額面株式1株の金 額	金5万円			
	平成 9年11月18日廃止			
	平成 9年11月19日登記			

発行する株式の総 数	53万2736株	
	8592株	平成 9年11月21日変更
		平成 9年11月21日登記
	5万2440株	
		平成10年 1月 5日登記
発行済株式の総数 並びに種類及び数	発行済株式の総数 <u>23万2164株</u>	
	発行済株式の総数 3744.58株	平成 9年11月21日変更
	<u> 3144. JOTA</u>	平成 9年11月21日登記
	発行済株式の総数 1万3110.52株	
	1773110. 3214	平成10年 1月 5日登記
資本の額	金127億35万4660円	
	金218億400万円	
		平成10年 1月 5日登記
株式の譲渡制限に 関する規定	本会社の株式の譲渡には、取締役会の承認を要す	ర .
役員に関する事項	取締役 マーク・デュノワイエ	平成 9年 3月27日重任
	取締役 マーク・デュノワイエ	平成 9年10月17日重任
		平成 9年10月31日登記
	取締役 アラン・シュバリエ	平成 9年 3月27日重任
		平成 9年10月17日退任
		平成 9年10月31日登記

取締役	藤 田 将 雄	平成 9年 3月27日重任
取締役	藤田将雄	平成 9年10月17日重任
取締役	ライナー・ヘニング	平成 9年 3月27日重任
取締役	ライナー・ヘニング	平成 9年10月17日重任 平成 9年10月31日登記
	·	平成 9年10月31日登記
<u>取締役</u>	カール・シュミードル	平成 1 0 年 1 月 1 3 日登記 平成 9 年 3 月 2 7 日重任
取締役	カール・シュミードル	平成 9年10月17日重任
取締役	習田道夫	平成 9年10月31日登記 平成 9年 3月27日重任
取締役	習田道夫	平成 9年10月17日重任
取締役	金子洋志	平成 9年10月31日登記 平成 9年 3月27日重任
		平成 9年10月17日退任
<u>取締役</u>	加藤直幸	平成 9年10月31日登記 平成 9年 3月27日重任
		平成 9年10月17日退任
		平成 9年10月31日登記

	取締役	丸 山 博 巳	平成	9年	3月27日重任
			平成	9年1	0月17日退任
			平成	9年1	0月31日登記
	取締役	森 紘 一	平成	9年	3月27日重任
	取締役	森 紘 一	平成	9年1	0月17日重任
			平成	9年1	0月31日登記
	取締役	小川 年 弘	平成	9年	3月27日重任
			平成	9年1	0月17日退任
			平成	9年1	0月31日登記
	取締役	大木正彦	平成	9年	3月27日重任
	取締役	大 木 正 彦	平成	9年1	0月17日重任
			平成	9年1	0月31日登記
	取締役	图 田 正 明	平成	9年	3月27日重任
	取締役	恩 田 正 明	平成	9年1	0月17日重任
			平成	9年1	0月31日登記
	取締役	ルディガー・バート	平成	9年 	3月27日重任
			平成	9年 	9月30日辞任
			平成	9年1	0月31日登記

 取締役	松前繁樹	平成 9年 3月27日重任
-		
		平成 9年10月17日退任
		平成 9年10月31日登記
取締役	中村昌旦	平成 9年 3月27日重任
取締役	中村昌旦	平成 9年10月17日重任
		平成 9年10月31日登記
取締役	野 口 正 喜	平成 9年 3月27日重任
取締役	野口正喜	平成 9年10月17日重任
		平成 9年10月31日登記
取締役	小川正城	平成 9年 3月27日就任
取締役	小 川 正 城	平成 9年10月17日重任
		平成 9年10月31日登記
<u>取締役</u>	<u>ヘルマン・ストレンガー</u>	平成 9年 3月27日就任
取締役	ヘルマン・ストレンガー	平成 9年10月17日重任
The Art / II	le E de de	平成 9年10月31日登記
取締役	相原桂一郎	平成 9年10月17日就任
時かかくロー	38 m W m	平成 9年10月31日登記
取締役	浅 田 光 昭	平成 9年10月17日就任
Din 64 (II	11 7 14	平成 9年10月31日登記
取締役	林 正 雄	平成 9年10月17日就任
		平成 9年10月31日登記

	取締役 岩 﨑 甫	平成 9年10月17日就任
		平成 9年10月31日登記
	取締役 松 浦 嘉 男	平成 9年10月17日就任
		平成 9年10月31日登記
	取締役 大納俊彦	平成 9年10月17日就任
		平成 9年10月31日登記
	取締役 佐竹孝夫	平成 9年10月17日就任
		平成 9年10月31日登記
	取締役 須澤悠自	平成 9年11月18日就任
		平成 9年12月 3日登記
	東京都港区南麻布四丁目9番5号	平成 9年 3月27日重任
	<u>代表取締役</u> <u>マーク・デュノワイエ</u>	
	東京都港区南麻布四丁目9番5号	平成 9年10月17日重任
	代表取締役 マーク・デュノワイエ	平成 9年10月31日登記
	東京都新宿区市ヶ谷仲之町1-7ハウス D 代表取締役 アラン・シュバリエ	平成 9年 3月27日重任
	代表取締役 アラン・シュバリエ	
		平成 9年10月17日退任
		平成 9年10月31日登記
	神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷三丁目8番地21	平成 9年 3月27日就任
	代表取締役 中村 昌 旦	
	神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷三丁目8番地21	平成 9年10月17日重任
	代表取締役 中 村 昌 旦	平成 9年10月31日登記
	千葉県松戸市大橋387番地の2	平成 9年 3月27日就任
	代表取締役 野 口 正 喜	
	千葉県松戸市大橋387番地の2	平成 9年10月17日重任
	代表取締役野口正喜	平成 9年10月31日登記
<u></u>		

	監査役	山下龍二	平成	9年	3月2	27日重任
			平成	9年	0月1	6日辞任
	•		平成	9年	10月3	3 1 日登記
	監査役	マンフレッド・マーラー	平成	9年	3月2	7日就任
	監査役	小 川 祐 司	平成	8年	1月2	2.4 日就任
	監査役	半 田 斉	平成	9年1	0月1	7日就任
			平成	9年1	. 0月3	31日登記
	監査役	前 谷 靖 郎	平成	9年1	1月1	8日就任
			平成	9年1	2月	3日登記
吸収合併	目17番51号	ス二丁目17番51号ルセル森下株 ラヘキスト薬品工業株式会社及び東 ・フ株式会社を合併			—	
	1 ケロダエクラ	/ / 孙共去性でロザ	平成 1	10年	1月	5 日登記
登記記録に関する 事項	平成元年法務省	6令第15号附則第3項の規定によ		9年	9月	4日移記

これは登記簿に記録されている閉鎖されていない事項の全部であることを証明した書面である。

平成10年 2月20日 東京法務局港出張所

登記官

竹 内 茂

Certificate of Corporate Register

- Translation -

17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku Tokyo Hoechst Marion Roussel Ltd.

Corporate Title	Nippon Hoechst Marion Roussel Ltd.				
	Hoechst Marion Roussel Ltd.				
	Registered on January 5, 1998				
Head Office	17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku				
	Tokyo				
Method of Public Notice	s To be published in the Official				
	Gazette (Kanpo)				
	To be published in the Nihon Keizai Amended on November 18, 1997				
	Shinbun (Japan Economic Journal)				
	Registered on November 19, 1997				
Date of Incorporation	November 18, 1976				
Purpose	1. Development, manufacture, formulation, packaging, import and				
	export, and sale of pharmaceutical products, veterinary drugs,				
	quasi-drugs, and cosmetics and research and testing services				
	related to the above business.				
	2. Purchase and sale and import and export of health food and health				
	drinks.				
	3. Purchase and sale and import and export of medical equipment,				
	devices for promotion of health and sanitary goods.				
	4. Any and all business as related to and/or incidental to any of				
	the above.				
	1. Research and development, manufacture, formulation, packaging,				
	import and export and sale of pharmaceutical products, veterinary				
	drugs, quasi-drugs, cosmetics, diagnostic agents, toxic and dangerous substances, industrial chemicals, feed additives,				
	animal feed, agricultural chemicals and raw materials of				
	pharmaceuticals and research and testing services related to the				
	above business.				
	2. Import and export and sale and purchase of medical appliances and				
	instruments, instruments and tools for promotion and maintenance				
	of health, hygienic materials, medical devices, physic-chemical instruments and other weighing or measuring instruments,				
	sanitary materials, packaging goods and machines for manufacture				
	of pharmaceuticals.				
	3. Sale and purchase and import and export of foods, food additives,				
	liquid foods for medical use, materials of medical foods,				
	supplementary nutritious foods and soft drinks.				
<u> </u>	Copp. Calculated and a control of the control of th				

	 Sale and purchase and import and export of hardening agents of plastic products for leisure, automobiles and other uses. Rendering of computer-processing services and information of any kind. 			
	6. Rendering of accounting and book-keeping services.7. Sale and purchase, lease and management of real estate, office instruments and communication instruments.			
	. Any and all business as related to and/or incidental to any o			
	the above.			
	Amended on November 18, 1997	Registered on November 19, 1997		
Par Value of One Share	<u>Үел 50, 000. —</u>			
		Canceled on November 18, 1997		
		Registered on November 19, 1997		
Total No. of Shares	<u>532, 736 Shares</u>			
Authorized to be issued				
	8, 592 Shares	Changed on November 21, 1997		
		Registered on November 21, 1997		
	52, 440 Shares			
		Registered on January 5, 1998		
Total No. of Shares	Total No. of Shares Issued			
Issued (Class of Shares)	232, 164 Shares			
	Total No. of Shares Issued	Changed on November 21, 1997		
	3, 744. 58 Shares	Registered on November 21, 1997		
	Total No. of Shares Issued			
	13, 110. 52 Shares	Registered on January 5, 1998		
Amount of Stated Capital				
	Yen 21, 840, 000, 000			
		Registered on January 5, 1998		
Provision concerning	Any transfer of shares of stock o			
	the approval by the Board of Directors of the company.			
of shares				
Officers	Mark Dunoyer	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Mark Dunoyer	Re-elected on October 17, 1997		
	Director on Board	Registered on October 31, 1997		
	Director on board	Weelstelen ou octobel 31, 1331		

17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku Tokyo Hoechst Marion Roussel Ltd.

	Alain Chevallier	Re-elected on March 27, 1997
	Director on Board	
		Retired on October 17, 1997
		Registered on October 31, 1997
	Masao Fujita	Re-elected on March 27, 1997
	Director on Board	
,	Masao Fujita	Re-elected on October 17, 1997
	Director on Board	Registered on October 31, 1997
	Rainer Henning	Re-elected on March 27, 1997
	Director on Board	
	Rainer Henning	Re-elected on October 17, 1997
	Director on Board	Registered on October 31, 1997
		Resigned on December 29, 1997
		Registered on January 13, 1998
	Karl Schmidl	Re-elected on March 27, 1997
	Director on Board	
	Karl Schmidl	Re-elected on October 17, 1997
	Director on Board	Registered on October 31, 1997
	Michio Shuda	Re-elected on March 27, 1997
	Director on Board	
	Michio Shuda	Re-elected on October 17, 1997
	Director on Board	Registered on October 31, 1997
	<u> Hiroshi Kaneko</u>	Re-elected on March 27, 1997
	Director on Board	
		Retired on October 17, 1997
		Registered on October 31, 1997
	Naoyuki Kato	Re-elected on March 27, 1997
	Director on Board	
		Retired on October 17, 1997
		Registered on October 31, 1997
	<u>Hiromi Maruyama</u>	Re-elected on March 27, 1997
	Director on Board	
		Retired on October 17, 1997
		Registered on October 31, 1997

17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku Tokyo Hoechst Marion Roussel Ltd.

	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Kouichi Mori	Re-elected on March 27, 1997
Director on Board	
Kouichi Mori	Re-elected on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Toshihiro Ogawa	Re-elected on March 27, 1997
Director on Board	
·	Retired on October 17, 1997
	Registered on October 31, 1997
Masahiko Ohki	Re-elected on March 27, 1997
Director on Board	
Masahiko Ohki	Re-elected on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
<u>Masaaki Onda</u>	Re-elected on March 27, 1997
<u>Director on Board</u>	
Masaaki Onda	Re-elected on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Rüdiger Barth	Re-elected on March 27, 1997
Director on Board	
	Resigned on September 30, 1997
	Registered on October 31, 1997
Shigeki Matsumae	Re-elected on March 27, 1997
Director on Board	
	Retired on October 17, 1997
	Registered on October 31, 1997
<u>Masakatsu Nakamura</u>	Re-elected on March 27, 1997
Director on Board	
Masakatsu Nakamura	Re-elected on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Masaki Noguchi	Re-elected on March 27, 1997
Director on Board	
Masaki Noguchi	Re-elected on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997

17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku Tokyo Hoechst Marion Roussel Ltd.

Masaki Ogawa	Re-elected on March 27, 1997
Director on Board	
Masaki Ogawa	Re-elected on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Hermann J. Strenger	Re-elected on March 27, 1997
Director on Board	
Hermann J. Strenger	Re-elected on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Keiichiro Aihara	Assumed on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Mitsuaki Asada	Assumed on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Masao Hayashi	Assumed on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Masaru Iwasaki	Assumed on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Yoshio Matsuura	Assumed on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Toshihiko Ohnou	Assumed on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Takao Satake	Assumed on October 17, 1997
Director on Board	Registered on October 31, 1997
Yuji Suzawa	Assumed on November 18, 1997
Director on Board	Registered on December 3, 1997
Marc Dunoyer	Re-elected on March 27, 1997
Representative Director	
9-5 Minamiazabu 4-chome	
Minato-ku, Tokyo	
Marc Dunoyer	Re-elected on October 17, 1997
Representative Director	
9-5 Minamiazabu 4-chome	Registered on October 31, 1997
Minato-ku, Tokyo	

17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku Tokyo Hoechst Marion Roussel Ltd.

Alain Chevallier	Re-elected on March 27, 1997
Representative Director	
House D 1-7 Ichigaya Nakanomachi	
Shinjuku-ku, Tokyo	
	Retired on October 17, 1997
	Registered on October 31, 1997
Masakatsu Nakamura	Re-elected on March 27, 1997
Representative Director	
8-21 Kajigaya 3-chome Takatsu-ku	
Kawasaki-shi, Kanagawa	
Masakatsu Nakamura	Re-elected on October 17, 1997
Representative Director	
8-21 Kajigaya 3-chome Takatsu-ku	Registered on October 31, 1997
Kawasaki-shi, Kanagawa	
<u>Masaki Noguchi</u>	Re-elected on March 27, 1997
Representative Director	
387-2 Ohashi Matsudo-shi, Chiba	
Masaki Noguchi	Re-elected on October 17, 1997
Representative Director	
387-2 Ohashi Matsudo-shi, Chiba	Registered on October 31, 1997
Ryuji Yamashita	Re-elected on March 27, 1997
<u>Auditor</u>	
	Resigned on October 16, 1997
	Registered on October 31, 1997
Manfred Moerler	Assumed on March 27, 1997
Auditor	
Yuji Ogawa	Assumed on January 24, 1996
 Auditor	

17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku Tokyo Hoechst Marion Roussel Ltd.

	Hitoshi Handa	Assumed on October 17, 1997				
	Auditor	Registered on October 31, 199				
	Yasuo Maetani	Assumed on November 18, 1997				
	Auditor	Registered on December 3, 1997				
Merger	Merged with Roussel Morishita Co.	, Ltd., 17-51 Akasaka 2-chome				
	Minato-ku, Tokyo, Hoechst Pharmaceuticals & Chemicals K.K., 17-51					
	Akasaka 2-chome Minato-ku, Tokyo, and Nippon Uclaf Co., Ltd., 17-51					
	Akasaka 2-chome Minato-ku, Tokyo.					
		Registered on January 5, 1998				
Remarks related to the	In accordance with the regulation stipulated in the Legal					
registration record	Ministerial ordinance, No. 15-3 of 1989					
	Т	ransferred on September 4, 1997				

It is certified that this document covers all facts mentioned in Corporate Register.

February 20, 1998

Tokyo Judicial Affairs Bureau Minato Office

Shigeo Takeuchi, Register (Official Seal)

CERTIFICATE OF TRANSLATION

I, Yukiko Ozaki, a translator of President OfficeIntellectual Property Group of Hoechst Marion Roussel Ltd., of
which registered office is at 17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku,
Tokyo, Japan, hereby certify that to the best of my knowledge
and belief the attached English translation is a true
translation, made by me and for which I accept responsibility,
of the Certificate of Corporate Register, of which Corporate
Title is Hoechst Marion Roussel Ltd., certified at Tokyo
Judicial Affairs Bureau Minato Office dated on February 20, 1998

Signature of translator:

./

Dated this 6th day of April, 1998

閉鎖事項全部証明書

東京都港区赤坂二丁目17番51号 ヘキスト薬品工業株式会社

会社番号 027039

商号	<u>ヘキストサービス株式会社</u>				
	ヘキスト薬品工業株式会社	平成	7年1	1月	1日変更
本 店	東京都港区赤坂八丁目10番16号			27.7	
	東京都港区赤坂二丁目17番51号	平成	8年 	7月	1日移転
公告をする方法	官報に掲載する。_	1			
	日本経済新聞に掲載する。	平成	9年1	1月1	. 8 日変更
		平成	9年1	1月1	. 9 日登記
会社成立の年月日	昭和42年9月13日	•		•	
目的	1. 医薬品、動物用医薬品、飼料添加物、化粧品健康器具の製造、研究開発、試験、輸出入及2. 食品の輸出入及び販売3. 分散染料、反応染料、酸性染料等の染料、顔剤及びその他の助剤の製造及び販売4. 化学工業薬品の輸出入及び販売5. 不動産、事務用機器及び通信機器の賃貸6. 情報処理サービス及び情報提供サービス7. 経営コンサルティング業及び会計・経理処理8. 上記に付帯関連する一切の業	び販売 料、界配			•
額面株式 1 株の金 額	金1万円				
発行する株式の総 数	7 2 万株				
発行済株式の総数 並びに種類及び数	発行済株式の総数 4 6 万株				
資本の額	金46億円				
株式の譲渡制限に 関する規定	本会社の株式を譲渡する場合は、あらかじめ取締	役会の産	承認を要	する。	

役員に関する事項	取締役	野口正喜	平成	9年	3月27日重任
	取締役	マーク・デュノワイエ	平成	9年	3月27日重任
	取締役	ルディガー・バート	平成	9年	3月27日重任
	取締役	アラン・シュバリエ	平成	9年 	3月27日重任
	Hiz 4立 4几	ライナー・ヘニング	W.C.	0 年	3月27日重任
	取締役	ライテー・ペーング		9 ** - -	3月21日里江
:	取締役	カール・シュミードル	平成	9年	3月27日重任
	取締役	岩,崎甫	平成	9年	3月27日重任
	取締役	大納俊彦	平成	9年	3月27日重任
	取締役	恩田正明	平成	9年 	3月27日重任
	Hτ 4 τ ∕ Π.	11. H- # +	77.45	0 Ar	2月07日季に
	取締役	佐竹孝夫	平成	9 *F 	3月27日重任
	 取締役	 林 正 雄	平成	9年	3月27日就任
	- · · · · - ·			- -	
	東京都港区南	海麻布四丁目9番5号	平成	9年	3月27日重任
	代表取締役	マーク・デュノワイエ			
		387番地の2 野 口 正 喜	平成	9年	3月27日重任
	1 VOCTORIES				

	東京都港区白金台五丁目 5 番 6 号 代表取締役 ルディガー・パート	平成	9年 	3月2	27日重任
	東京都新宿区市谷仲之町1番7号ハウスD 代表取締役 アラン・シュバリエ	平成	9年 	3月2	27日重任
	監査役 半 田 斉	平成	7年 	7月	1日就任
	監査役 ペーター・オーレ	平成	 7年 	7月 	1日就任
	監査役 小川祐司	平成	 8年 	6月1 	2 日就任
登記記録に関する 事項	平成元年法務省令第15号附則第3項の規定によ	-	9年	9月	4日移記
	平成10年1月5日東京都港区赤坂二丁目17番 ン・ルセル株式会社に合併し解散	平成 1	0年	1月	マリオ 5 日登記 5 日閉鎖

これは登記簿に記録されている閉鎖された事項の全部であることを証明した書 面である。

平成10年 1月16日 東京法務局港出張所

登記官

茂

Certificate of Closed Corporate Register - Translation -

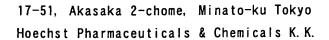
17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku Tokyo Hoechst Pharmaceuticals & Chemicals K. K.

Corporate Title	Hoechst Services K. K.	
	Hoechst Pharmaceuticals & Chemicals K. K.	Changed on November 1, 1995
Head Office	10-16, Akasaka 8-chome, Minato-ku Tokyo 17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku Tokyo	Moved on January 1, 1996
Method of Public Notices	To be published in the Official Gazette (Kanpo) To be published in the Nihon Keizai Shinbun (Japan Economic Journal)	
Date of Incorporation	September 13, 1967	
Purpose	 Manufacturing, research and devel and sale of pharmaceuticals, veradditives, cosmetics, quasi-drinstruments, and instruments a maintenance of health. Import, export and sale of food. Manufacturing and sale of dyest reactive dyestuffs, acid dyestuff and textile auxiliaries and othe Import, export and distribution Leasing of real estate, office communication equipment and mach Rendering of computer-processing kind. Rending of business consulting se book-keeping services. Any and all businesses incident foregoing items 	terinary pharmaceuticals, feed ugs, medical appliances and and tools for promotion and s. tuffs like disperse dyestuffs, s, etc., pigments, surfactants, r auxiliaries. of chemicals. equipment and machinery, and inery. services and information of any
D V I ()	foregoing items.	
Par Value of One Share	Yen 10, 000	



17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku Tokyo Hoechst Pharmaceuticals & Chemicals K. K.

Total No. of Shares	720, 000 Shares			
Authorized to be issued	pd			
Total No. of Shares	Total No. of Shares Issued			
Issued (Class of Shares)	460, 000 Shares			
Amount of Stated Capital	Yen 4, 600, 000, 000			
Provision concerning	Any transfer of shares of stock of	f the company shall be subject to		
restriction of transfer	the prior approval by the Board o	of Directors of the company.		
of shares				
Officers	Masaki Noguchi	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Mark Dunoyer	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Rüdiger Barth	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Alain Chevallier	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Rainer Henning	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Karl Schmidl	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Masaru lwasaki	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Toshihiko Ohnou	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Masaaki Onda	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Takao Satake	Re-elected on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Masao Hayashi	Asummed on March 27, 1997		
	Director on Board			
	Mark Dunoyer	Re-elected on March 27, 1997		
	Representative Director			
	9-5 Minamiazabu 4-chome,			
	Minato-ku, Tokyo			



	Masaki Noguchi	Re-elected on March 27, 1997	
	Representative Director		
	387-2 Ohashi Matsudo-shi, Chiba		
	Didicor Porth	Do-closted on March 27, 1007	
	Rüdiger Barth	Re-elected on March 27, 1997	
	Representative Director		
	5-6 Shiroganedai 5-chome,		
	Minato-ku, Tokyo	·	
	Alain Chevallier	Re-elected on March 27, 1997	
	Representative Director	[
	House D 1-7 Ichigaya Nakanomachi		
	Shinjuku-ku, Tokyo	· .	
	Hitoshi Handa	Assumed on July 7, 1995	
	Auditor		
	Peter Ohle	Assumed on July 7, 1995	
	Auditor		
	Yuji Ogawa	Assumed on June 12, 1996	
	Auditor	•	
Remarks related to the	In accordance with the regulation stipulated in the Legal		
registration record	Ministerial ordinance, No15-3 of 1989		
	Transferred on September 4, 1997		
	The company was merged into Nippon Hoechst Marion Roussel Ltd. and		
	dissolved on January 5, 1998.		
		Registered on January 5, 1998	
		Closed on January 5, 1998	

It is certified that this document covers all facts mentioned in Closed Corporate Register.

January 16, 1998

Tokyo Judicial Affairs Bureau Minato Office

Shigeo Takeuchi, Register

(Official Seal)

CERTIFICATE OF TRANSLATION

I, Yukiko Ozaki, a translator of President Office—
Intellectual Property Group of Hoechst Marion Roussel Ltd., of which registered office is at 17-51, Akasaka 2-chome, Minato-ku, Tokyo, Japan, hereby certify that to the best of my knowledge and belief the attached English translation is a true translation, made by me and for which I accept responsibility, of the Certificate of Closed Corporate Register, of which Corporate Title is Hoechst Pharmaceuticals & Chemicals K.K., certified at Tokyo Judicial Affairs Bureau Minato Office dated on February 20, 1998

Signature of translator:

Muliko Ozaki

Dated this 6th day of April, 1998

MEMO on applicantship of patent applications first filed in the name of Hoechst Japan Ltd. (HJL), Hoechst Pharmaceuticals & Chemicals K.K. (HPC) or Nippon Hoechst Marion Roussel Ltd. (NHMR)

Background:

- 1, Patent applications/patents related to pharmaceutical business of HJL were transferred to HPC on July 1, 1996 by a contract. Since then foreign patent applications based on them were filed in the name of HPC. (It is needless to say that the name of applicant of foreign patent applications filed by then was HJL.)
- 2, NHMR was established on July 1, 1996. Since then original Japanese patent applications were filed in the name of NHMR. Foreign patent applications based on them were filed by the same name.
- 3, NHMR changed the name into Hoechst Marion Roussel Ltd. (HMR) and HPC was merged into HMR on January 1, 1998.
- 4, At present the real owner of patent applications/patents filed in the name of HJL, HPC and NHMR is HMR.

Registration of ownership change of foreign applications/patents:

- 1, As for applications/patents which have already been under procedures by attorneys, no change will be made.
- 2, Foreign patent applications to be filed from now will be filed in the name of HMR. The name of applicant for PCT applications will be changed during international phase if in which they are.
- 3, As for the cases which require power of attorney from now on, the name of applicant will be changed into HMR. Because power of attorneys can no longer be issued by HJL, HPC or NHMR.

7. Intil search report

and six cited references UTL95RONS/PCI

特 許 協 力 条 約

9. 1. 29 RRI

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条) [PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 FOP	- 2 8 3	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。			
国際出願番号 PCT/JP96/03	3 3 3 3	国際出願日(日.月.年)	1 4. 1	1. 9 6	優先日 (日.月.年) 17.11.95
出願人 (氏名又は名称)	ヘキン	スト薬品	二二类	株式会	☆ ↑ ↑
国際調査機関が作成した この写しは国際事務局に 	:この国際調査 :も送付される	E報告を法施行規 ・。	見則第41条	(PCT1	8条)の規定に従い出願人に送付する。
この国際調査報告は、全	舎部で4_	_ ページである	5.		
□ この調査報告に引用	された先行打	術文献の写しも	ふ添付され	ている。	
1. 🛛 請求の範囲の)一部の調査か	「できない(第)	(欄参照)	0	
2. 発明の単一性	:が欠如してい	る(第 Ⅱ 欄参照	a) 。		
3. □ この国際出願 査を行った。	iは、ヌクレオ	チド及び/又に	はアミノ酸	配列リスト	を含んでおり、次の配列リストに基づき国際調
□ この国際出	願と共に提出	されたもの			
□ 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの					
□ しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を起える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない					
□ この国際調	査機関が書換	えたもの			
4. 発明の名称は 🗓	出願人が提	出したものを承	認する。	,	[†] .g
	次に示すよ	うに国際調査機	関が作成	した。	
					
5. 要約は 🗓	出願人が提	出したものを承	認する。		
	査機関が作	されているよう 成した。出願人 提出することか	、は、この[行規則第47氛 国際調査報告	ミ (PCT規則38.2(b)) の規定により国際調 品の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機
6. 要約書とともに公表 第 <u>1</u> 図とする。		したとおりであ	る。		□ なし
X	出願人は図	を示さなかった	0		·
	本図は発明	の特徴を一層よ	く表してい	いる。	



国際出願番号 PCT/JP96/03333

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)	
法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部につい成しなかった。	て作
1. 🛛 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものであるのまり、	' o
請求の範囲 7 は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、 $PCT第17条(2)(a)($ 及び $PCT規則39.1(iV)$ の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものる。	i) であ
2. 計求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてない国際出願の部分に係るものである。つまり、	ኒ
3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定 従って記載されていない。	に
第□欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)	
次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。	_
1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請認の範囲について作成した。	求
2. □ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、i 加調査手数料の納付を求めなかった。	追
3. □ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の紹行のあった次の請求の範囲のみについて作成した。	内
4. U 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。	戏
追加調査手数料の異議の申立てに関する注意 □ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。	
□ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。	

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl A61K38/18, A61K47/32, A61F2/28, A61B17/56, A61M37/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K38/18, A61K47/32, A61F2/28, A61B17/56, A61M37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE, WPI/L on DERWENT

C. 関連すると認められる文献

13田女群の		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Р	WO, 96/21427, A (ATRIX LABORATORIES, INC.) 18. 7月. 1996 (18. 07. 96) & AU, 9646525, A	1, 6
Y	WO, 94/1483, A (COLLAGEN CORPORATION), 第10 頁, 第13~14行, 第15頁, 第4行	1-4, 6
	20. 1月. 1994 (20. 01. 94) & JP, 8-502082, A & US, 5292802, A & EP, 648239, A	·
Y	JP, 61-277612, A (森川 清志) 8. 12月. 1986 (08. 12. 86), ファミリー無し	1 - 4, 6
		i

区欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

- * 引用文献のカテゴリー
- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な型由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「〇」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理 論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 20.01.97	国際調査報告の発送日 28.01.07		
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 郵便番号100	特許庁審査官(権限のある職員) 4C 9051 田村 聖子		
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	電話番号 03-3581-1101 内線 3452		



国際出願番号 PCT/JP96/03333

		一	0 / 0 3 3 3 3
C (続き).	関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関	関連する 請求の範囲の番号	
Y	JP, 6-508777, A (ジェネティックス・インスティレイテッド) 6. 10月. 1994 (06. 10. 94) & WO, 93/50, A & EP, 591392, A	テュート・インコーポ	
Y	JP, 62-135431, A (株式会社高研) 18. 6月. 87), ファミリー無し	1987 (18. 06	1 — 4, 6
Y	JP, 1-265968, A (コラーゲン コーポレーション 89(24.10.89) & US, 4863732, A & EP, 321277, A & DE, 3869577, A		1-4, 6
	·		
		·	
	•.		
	-		
		,	